

PROPOLİSİN AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

EFFECTS OF PROPOLIS ON ORAL AND DENTAL HEALTH

^{1*}Merve MEŞE, ¹Fevzi KAVRIK, ²Dilşah ÇOĞULU

¹Araş. Gör. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İZMİR.
²Doç. Dr. Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İZMİR.

Özet

Propolis, *Apis mellifera* arılarından elde edilen, arı kovanlarının tamirinde ve korunmasında kullanılan, reçinemi bir maddedir. Antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiinflamatuvar, antihepatotoksik, antikanser, antioksidan ve antiülser etkileri nedeniyle tıp ve diş hekimliğinin çeşitli alanlarında kullanılmaktadır. Ağız ve diş sağlığı üzerinde olumlu özellikleri bildirilmektedir. Karyojenik mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel etki göstermesi nedeniyle diş çürüğünden korunmada alternatif bir yöntem oluşturmaktadır. Endodontide kanal içi medikament ve irrigasyon ajanı olarak kullanılmasının yanı sıra periodontal hastalıkların tedavisinde de umut vaat etmektedir. Bu makalede, propolisin ağız ve diş sağlığı üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Propolis, diş çürüğü, endodonti, periodontal hastalık.

Abstract

Propolis is a resinous substance collected by *Apis mellifera* bees to repair and protect their honeycombs. Owing to its antibacterial, antiviral, antifungal, anti-inflammatory, antihepatotoxic, anticancer, antioxidant and antiulcer properties, it has been used in various fields of medicine and dentistry. It has been reported that propolis has favorable effects on oral cavity environment. Through it has antibacterial effects on cariogenic microorganisms, it constitutes an alternative method for dental caries control. Besides application as an intracanal medicament and irrigation agent in endodontics, it is also promising for the treatment of periodontal diseases. This article aims to view effects of propolis on oral and dental health.

Key words: Propolis, dental caries, endodontics, periodontal disease.

Giriş

Son yıllarda doğal ürünlerin farmakolojik amaçlarla kullanımı popüler hale gelmiştir (1). Doğal ürünlerden olan propolis, *Apis mellifera* arılarının bal peteklerinin yapısını korumak amacıyla çeşitli bitkilerden elde ettikleri doğal rezin yapışkan bir maddedir. Açık sarıdan koyu kahverengiye kadar çeşitli renklerde bulunabilmektedir (2). Yunanca pro- savunma, polis- bölge (bölgenin korunması) anlamına gelmektedir. Propolisin geçmişi, Mısır'da insan bedenlerinin mumyalanmasına dayanmaktadır (3).

İçeriği elde edildiği coğrafik bölgeye, bölgenin bitki örtüsüne, iklime, mevsime ve yıla göre değişkenlik göstermektedir (4,5,6). Ancak genel olarak %50-55 rezin ve balzım, %30

balmumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 organik kalıntılar gibi diğer maddelerden oluşmaktadır. Propolisin işlenmesi sırasında organik kalıntılar ile mumlar uzaklaştırılmaktadır (7,8). Propolisin farmakolojik özelliklerinden esas olarak flavonoidler ve fenolikler gibi çeşitli aromatik bileşiklerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (9). Flavonoid pigmentleri içeriğinin oranları elde edildiği bitkiye göre değişkenlik göstermektedir (10).

Propolisin antikanser (10), antioksidan (11,12), antiinflamatuvar (13), antibakteriyel (14,15), antifungal (16), antiviral (17,18), antihepatotoksik (19) ve ağız diş sağlığı üzerinde olumlu biyolojik etkileri rapor edilmiştir.

Marcucci ve arkadaşları, işlenmemiş propolisin 3 botanik kaynağı olduğunu rapor etmişlerdir: (i) arılar tarafından toplanan bitki eksudası, (ii) arı metabolizmasından salgılanan maddeler, (iii) propolis ayrıştırılması sırasında ortaya çıkan maddeler (20). Önceleri propolisin kavak ağacı türlerinin eksudasından elde edildiği düşünülürken ekvator ülkelerinde kavak ağacı türlerinin bulunmadığı yerlerde de propolisin elde edilebilmesi bu görüşü geçersiz kılmaktadır (10).

*İletişim Adresi

Dt. Merve MEŞE
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti A.D.
Aydınlık Evler Mahallesi, Cemil Meriç Caddesi, 6780 Sokak.
No:48, 35640-Çiğli/İZMİR

Tel: +90 (232) 325 40 40
e-mail: dt.mervekocuyigit@gmail.com

Propolis elde edildikten sonra, üzerindeki ekstrensek balmumu uzaklaştırılmakta, kurutulmakta, %95 etil alkolde çözülmekte ve filtrasyon gibi bazı işlemlere tabi tutulmaktadır (10). Karmaşık yapısından dolayı basit ayrıştırma ile bileşenlerine ayrılması işlemi zorlaşmaktadır. Bu nedenle alkolde çözümlenerek ekstratları elde edilmektedir. Etanol, bu amaçla en yaygın olarak kullanılan çözücüdür (20). Propolis; B1, B2, B6, C, E vitaminleri ve mineraller, gümüş, sezyum, civa, lantan, antimon, bakır, mangan, demir, alüminyum, kalsiyum, vanadyum ve silikon içermektedir (20). Propolisin dünyanın birçok yerinde uzun süredir alternatif tıpta tedavi amaçlı kullanıldığı bilinmektedir (3). Anti-akne solüsyonları, yüz kremleri, merhemler ve birçok farmasötik kozmetik ürünlere katılmaktadır (20). Dermatolojide antiseptik, antimikotik, antiviral, fungistatik ajan olarak ve yara iyileşmesinde, doku rejenerasyonunda, yanıklarda, nörodermatitiste, mikrobiyal ekzama, kontakt dermatitis, bacak ülseri, psöriyazis, morfea, herpes simpleks ve genitalis, pruritus ani, dermatofit, trofik ülser tedavilerinde kullanılmaktadır (3,21-25). Propolis aynı zamanda stomatolojide, göz hastalıklarında, antienflamatuar olarak anjiyoloji ve ortopedide de kullanılmaktadır (20).

Propolis sahip olduğu biyolojik etkileri nedeniyle diş hekimliğinde de birçok alanda kullanıma girmiştir (10,26,27).

Propolisin Ağız ve Diş Sağlığı Üzerine Etkileri

Diş çürüğü, dünyada önüne geçilemeyen yaygın bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Oral kavitedeki mikroorganizmalar diş yüzeyine tutunabilmekte ancak bunlardan yalnızca belirli bir kısmı karyojenik özellik taşımaktadır. Spesifik karyojenik mikroorganizmalar *Streptococcus mutans*, laktobasiller ve bazı aktinomiçez türlerini içermektedir (28). Diş çürüğünden korunmada, bu bakterilerin adezyonunu ve üremesini engellemeyi hedefleyen ajanlar kullanılmaktadır. Son yıllarda çürük önlemede etkili doğal ürün arayışına gidilmiş ve bu amaçla propolisin kullanımı gündeme gelmiştir (27,29).

Glikoziltransferaz (GTFs) aktivitesi, *S.mutans* ve diğer oral mikroorganizmaların diş yüzeyine tutunmak için ekstrasellüler polisakkarit oluşturarak karyojenik biyofilm Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

oluşturması için gereklidir (30). Bu nedenle koruyucu tedavilerde *S.mutans*'ın GTFs aktivitesini inhibisyonu ile koruma hedeflenmektedir (31). Yapılan bir çalışmada Brezilya propolisi örneklerinin izole edilmiş fraksiyonlarının *S.mutans* canlılığına, GTFs aktivitesi ve ratlardaki çürük gelişimine etkisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak propolisin karyostatik etkisinin GTFs inhibisyonuyla ilişkili olduğu ve düz yüzey çürük insidansını azaltmada etkili olduğu rapor edilmektedir (31).

Uzel ve arkadaşları, 4 farklı Anadolu propolisi ve içeriklerinin çeşitli oral patojen mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirdikleri çalışmalarında; propolis örneklerinin esas içeriğinin pinokembrin, pinostropin, isalpinin, pinobanksin, kuarsetin, naringenin, galangin ve krisin gibi flavonoidlerin olduğunu ve tüm propolis örneklerinin gram pozitif bakteriler ve mayalara karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterdiklerini rapor etmektedir (32).

Duarte ve arkadaşları, Brezilya propolisi etanolik ekstratının ve hekzan fraksiyonunun *mutans streptokok* biyofilmleri üzerine etkisini *in vitro* olarak ve çürük gelişimi üzerine etkisini ratlar üzerinde inceledikleri çalışmalarında; her iki propolis ekstratının biyofilmdeki asit üretimini ve *S. mutans*'ın virulans ve patojenitesinde kritik rol oynayan F-ATPaz aktivitesini anlamlı ölçüde azalttığını rapor etmektedir. Araştırmacılar aynı zamanda çalışmanın *in vivo* kısmında bu ekstratların düz yüzey çürüğü sayısını azaltmada etkili olduğunu bildirmektedir (29).

Duailibe ve arkadaşları, propolis ekstratının ağız gargarası içindeki konsantrasyonuna bağlı olarak *S. mutans* üzerindeki antimikrobiyal etkinliği değerlendirmişlerdir. 41 genç gönüllüde gargarayla ilk çalkalamadan hemen önce, çalkaladıktan 1 saat ve 1 hafta sonraki tükürük örneklerini toplamışlar ve *S.mutans* düzeyini incelemişlerdir. Sonuç olarak propolisin *S.mutans*'ın koloni sayısında azalma sağladığı ve çürük önlemede alternatif olarak kullanılabileceğini savunmaktadır (27).

Yapılan bir başka çalışmada İran propolisinin etanol ve su ekstratlarının *S.mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Lactobacillus casei* türleri üzerindeki antimikrobiyal etkisi karşılaştırılmış, sonuç olarak etanolik ekstratının oral biyofilmlerin

kontrolünde daha etkili olduğu bildirilmektedir (33).

Dziedziv ve arkadaşları, propolis etanol ekstratının tükürük *S.mutans*'ları ve lactobasiller üzerindeki antibakteriyel etkilerini inceledikleri çalışmalarında, propolis bu bakteri türleri üzerine antimikrobiyal etki gösterdiğini ve karyojenik bakterilere karşı topikal ajan olarak kullanılabileceğini rapor etmektedir (9).

Yapılan bir başka çalışmada propolis örneklerinin kısa süreli uygulanmasının in vitro olarak biyofilmdeki *S.mutans* üremesinin inhibisyonu ve *in vivo* olarak çürük oluşumunu önlemedeki etkisi araştırılmıştır (34). Brezilya propolisinin Neovestitol-Vestitol (NV) içeren fraksiyonunun kullanıldığı çalışmada, NV'nin *S.mutans* sayısını azaltmada anlamlı sonuç elde edilmediği, ancak virulansını azalttığı, altın standart olarak kabul edilen flor kadar çürük önlemede etkili olduğu ve çürük önleyici tedavilerde umut vaat eden antibiyofilm ajanı olduğu rapor edilmektedir.

Farklı bölgelerden elde edilen propolisin içeriğindeki kantitatif ve kalitatif farklılıklara bağlı olarak antimikrobiyal etkileri de farklı olabilmektedir (35-39).

Propolisin antikaryojenik olarak kullanılmasının yanı sıra endodontide kök kanal dezenfeksiyonu amacıyla da kullanıldığı bildirilmektedir. Önçağ ve arkadaşları, Bursa propolisi ve çeşitli kanal içi medikamentlerinin (kalsiyum hidroksit, klorheksidin jel, Vitapex) *E.faecalis* üzerindeki etkinliğini değerlendirdikleri in vitro çalışmalarında, 10. günde etkinliği en fazla olan ajanın propolis olduğunu rapor etmektedir (26).

Al-Qathami ve Al-Madi çalışmalarında, kanal içi irrigan ajan olarak propolis, sodyum hipoklorit ve salin solüsyonun antimikrobiyal etkisini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak propolisin sodyum hipoklorit ile benzer antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu bildirmektedir (40).

Periodontitisin etiyolojisi ve patogenezinin aydınlatılmasıyla ilgili farmakolojik ajanların kullanımında artış gözlenmektedir. Bu amaçla çeşitli medikal ilaçlar periodontal cep içerisine yerleştirilerek patojenik mikrobiyotanın baskılanması ve immün enflamasyon yanıtının düzenlenerek doku yıkımının sınırlandırılması sağlanmaktadır (41,42). Propolisin antibakteriyel özelliği nedeniyle periodontitis tedavisindeki etkinliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Santos ve Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

arkadaşları, propolisin antibakteriyel etkinliğini değerlendiren çalışmalarında, periodontitisten sorumlu tutulan *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* patojenleri üzerine antibakteriyel etkisini göstermişler ve gelecekte periodontitis tedavisinde propolisin alternatif olarak kullanılabileceğini rapor etmektedir (43).

Sönmez ve arkadaşları, farklı dilüsyonlardaki propolis örneklerinin periodontal patojenler üzerindeki antibakteriyel etkisi ve gingival fibroblastlar üzerine oluşturduğu sitotoksik etkiyi araştırdıkları çalışmalarında, periodontal patojenler üzerinde antibakteriyel etki oluşturan propolis dilüsyonlarında gingival fibroblastlar üzerinde sitotoksik etki olduğu bildirilmektedir. Ancak propolisin düşük dilüsyonlarda güçlü antifungal etkiye sahip olduğu ve bu dilüsyonlarda gingival fibroblastlar için güvenli olduğu rapor edilmektedir (44).

Avülse dişlerin soket dışında kalma süresi ve saklandığı ortam, replantasyonunun uzun süreli prognozunu etkileyen önemli faktörlerdir. Avülse dişler için ideal saklama ortamının belirlenmesine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Martin ve Pileggi, çeşitli saklama ortamları ile propolisi karşılaştırdıkları çalışmalarında, avülsiyon sonrasında periodontal ligament hücrelerinin canlılığını sürdürebilmesi açısından propolisin HBSS (Hank's Balance Salt Solution), süt veya salin solüsyona iyi bir alternatif olabileceğini rapor etmektedir (45). Ozan ve arkadaşları ile Ahangari ve arkadaşlarının çalışmaları da bu sonucu desteklemektedir (46,47).

Propolis ve flavonoid içeriklerinin antitümör etkileri *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla kanıtlanmıştır (48,49). Frenkel ve arkadaşları, propolisten izole edilen kafeik asit fenetil esterlerinin tümör hücreleri ve viral olarak dönüşmüş hücrelere karşı sitotoksik olduğunu ve normal hücrelerde böyle bir etkisinin bulunmadığını rapor etmektedir (49).

Sonuç olarak propolisin, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiinflamatuvar, antitümoral etkileri nedeniyle diş hekimliğinde kullanılması, koruyucu ve terapötik ajanlara doğal bir alternatif oluşturmaktadır. Propolis, diş macunlarına, ağız gargaralarına, diş ipi yüzeyine ve sakızlara ilave edilerek çürük ve periodontal hastalıklar için profilaktik amaçla kullanılmaktadır. Ancak toksisite ve karsinojenik etkilerinin araştırıldığı ve standart propolis

örnekleri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- 1- Cragg GM, Newman DJ, Snader KM. Natural products in drug discovery and development. *J Nat Prod* 1997;60:52-60.
- 2- USDA (1985) United States Department of Agriculture. United States Standards for Grades of Extracted Honey. Agricultural Marketing Service. Fruit and Vegetable Division. Processed Products Branch. Young E. (1987) Sensitivity to propolis. Contact Washington, DC.
- 3- Ghisalberti EL. Propolis: a review. *Bee World* 1979;60:59-84.
- 4- Libério SA, Pereira AL, Araújo MJ, Dutra RP, Nascimento FR, Monteiro-Neto V, Ribeiro MN, Gonçalves AG, Guerra RN. The potential use of propolis as a cariostatic agent and its actions on mutans group streptococci. *J Ethnopharmacol* 2009;125:1-9.
- 5- Ozan F, Sümer Z, Polat ZA, Er K, Ozan U, Deer O. Effect of mouth rinse containing propolis on oral microorganisms and human gingival fibroblast. *Eur J Dent* 2007;1:195-201.
- 6- Seidel V, Peyfoon E, Watson DG, Fearnley J. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytother Res* 2008;22:1256-63.
- 7- Cirasino L, Pisati A, Fasani F. Contact dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis* 1987;16:110-11.
- 8- Monti M, Berti E, Carminati G, Cusini M. Occupational and cosmetic dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis* 1983;9:163.
- 9- Dziedzic A, Kubina R, Wojtyczka RD, Kabala-Dzik A, Tanasiewicz M, Morawiec T. The antibacterial effect of ethanol extract of Polish propolis on mutans streptococci and lactobacilli isolated from saliva. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:681891.
- 10- Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol* 1998;36:347-363.
- 11- Sun F, Hayami S, Haruna S, Ogiri Y, Tanaka K, Yamada Y, Ikeda K, Yamada H, Sugimoto H, Kawai N ve ark. *J Agric Food Chem* 2000;48:1462-5.
- 12- Isla MI, Nieva Moreno MI, Sampietro AR, Vattuone MA. Antioxidant activity of Argentine propolis extracts. *J Ethnopharmacol* 2001;76:165-170.
- 13- Miyataka H, Nishiki M, Matsumoto H, Fujimoto T, Matsuka M, Satoh T. Evaluation of propolis. I. Evaluation of Brazilian and Chinese propolis by enzymatic and physico-chemical methods. *Biol Pharm Bull* 1997;20:496-501.
- 14- Pepeljnjak S, Jalsenjak I, Maysinger D. Flavonoid content in propolis extracts and growth inhibition of *Bacillus subtilis*. *Pharmazie* 1985;40:122-123.
- 15- Velikova M, Bankova V, Tsvetkova I, Kujumgiev A, Marcucci MC. Antibacterial ent-kaurene from Brazilian propolis of native stingless bees. *Fitoterapia* 2000;71:693-696.
- 16- Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimizu MT. Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses* 2001;44:375-378.
- 17- Huleihel M, Isanu V. Anti-herpes simplex virus effect of an aqueous extract of propolis. *Isr Med Assoc J* 2002;4:923-927.
- 18- Yildirim Z, Hacıevliyagil S, Kutlu NO, Aydın NE, Kurkcuoğlu M, İraz M, Durmaz R. Effect of water extract of Turkish propolis on tuberculosis infection in guinea-pigs. *Pharmacol Res* 2004;49:287-292.
- 19- Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Ishii E, Midorikawa K, Matsushige K, Kadota S. Hepatoprotective and anti-Helicobacter pylori activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine* 2001;8:16-23.
- 20- Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 1995;26:83-99.
- 21- Bolshakova VF. Employment of propolis in dermatology. 20th Int Beekeeping Jub Congr, Apimondia, Bucharest, Romania 1975;134-136.
- 22- Molnar-Toth M. Therapeutic results of use of propolis in various cutaneous affections. 20th Int Beekeeping Jub Congr, Apimondia, Bucharest, Romania 1965;1-3.
- 23- Scheller S, Stojko A, Szwarnowiecka I, Tustanowski J, Obusko Z. Biological properties and clinical application of propolis. VI. Investigation of the influence of ethanol extracts of propolis (EEP) on cartilaginous tissue regeneration. *Arzneimittelforschung* 1977;27:2138-40.
- 24- Scheller S, Ilewicz L, Luciak M, Skrobidurska D, Stojko A, Matuga W. Biological properties and clinical application of propolis. IX. Experimental observation on the influence of ethanol extract of propolis (EEP) on dental pulp regeneration. *Arzneimittelforschung* 1978;28:289-291.
- 25- Hausen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. Propolis allergy. I. Origin, properties, usage and literature review. *Contact Dermatitis* 1987a;17:163-170.
- 26- Önçağ Ö, Çoğulu D, Uzel A, Sorkun K. Efficacy of propolis as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*. *Gen Dent* 2006;54:319-22.
- 27- Duailibe SAC, Gonçalves AG, Ahid FJM. Effect of a propolis extract on *Streptococcus mutans* counts in vivo. *J Appl Oral Sci* 2007;15:420-3.
- 28- Simon-Soro A, Belda-Ferre P, Cabrera-Rubio R, Alcaraz LD, Mira A. A tissue-dependent hypothesis of dental caries. *Caries Res* 2013;47:591-600.
- 29- Duarte S, Rosalen PL, Hayacibara MF, Cury JA, Bowen WH, Marquis RE, Rehder VLG, Sartoratto A, Ikegaki M, Koo K. The influence of a novel propolis on mutans streptococci biofilms and caries development in rats. *Arch Oral Biol* 2006;51:15-22.
- 30- Bowen WH, Koo H. Biology of *Streptococcus mutans*-derived glucosyltransferases: role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms. *Caries Res* 2011;45:69-86.
- 31- Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH, Ikegaki M, Cury JA. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *J Ethnopharmacol* 2005;101:110-115.
- 32- Uzel A, Sorkun K, Önçağ Ö, Çoğulu D, Gençay Ö, Salih B. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiol Res* 2005;160:189-195.
- 33- Kashi TSJ, Kermanshahi RK, Erfan M, Dastjerdi EV, Rezaei Y, Tabatabaei FS. Evaluating the in vitro antibacterial effect of Iranian propolis on oral microorganisms. *Iran J Pharm Res* 2011;10:363-368.
- 34- Bueno-Silva B, Koo H, Falsetta ML, Alencar SM, Ikegaki M, Rosalen PL. Effect of neovestitol-vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. *Biofouling* 2013;29:1233-1242.
- 35- Dobrowski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SA, Dandiya PC. Antibacterial, antifungal, antiameobic, anti-inflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol* 1991;35:77-82.
- 36- Koo H, Rosalen PL, Cury JA, Park YK, Ikegaki M, Sattler A. Effect of apis mellifera propolis from two Brazilian regions on caries development in desalivated rats. *Caries Res* 1999;33:393-400.
- 37- Katircioglu H, Mercan N. Antimicrobial activity and chemical compositions of Turkish propolis from different regions. *African Journal of Biotechnology* 2006;5:1151-3.
- 38- Koru O, Toksoy F, Acikel CH, Tunca YM, Baysallar M, Uskudar Guclu A, Akca E, Ozkok Tuylu A, Sorkun K, Tanyuksel M, Salih B. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe* 2007;13:140-145.
- 39- Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol* 1999;64:235-240.

- 40- Al-Qathami H, Al-Madi E. Comparison of sodium hypochlorite, propolis and salineas root canal irrigants: A pilot study. *Saudi Dent J* 2003;5:100-102.
- 41- Bollen CML, Quirynen M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. *J Periodontol* 1996;76:1143-1158.
- 42- Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal disease. A comprehensive review. *J Periodontol* 1998;69:507-520.
- 43- Santos FA, Bastos EMA, Uzeda M, Carvalho MAR, Farias LM, Moreira ESA, Braga FC. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. *J Ethnopharmacol* 2002;80:1-7.
- 44- Sonmez S, Kirilmaz L, Yucesoy M, Yücel B, Yilmaz B. The effect of bee propolis on oral pathogens and human gingival fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 2005;102:371-6.
- 45- Martin MP, Pileggi R. A quantitative analysis of Propolis: a promising new storage media following avulsion. *Dent Traumatol* 2004;20:85-89.
- 46- Ozan F, Polat ZA, Er K, Ozan U, Deger O. Effect of propolis on survival of periodontal ligament cells: new storage media for avulsed teeth. *J Endod* 2007;33:570-573.
- 47- Ahangari Z, Alborzi S, Yadegari Z, Dehghani F, Ahangari L, Naseri M. The effect of propolis as a biological storage media on periodontal ligament cell survival in an avulsed tooth: an in vitro study. *Cell J* 2013;15:244-249.
- 48- Scheller S, Krol W, Swiacik J, Owczarek S, Gabrys S, Shani J. Antitumoral property of ethanolic extract of propolis in mice-bearing Ehrlich carcinoma, as compared to bleomycin. *Z Naturforsch C* 1989;44:1063-5.
- 49- Frenkel K, Wei H, Bhimani R, Ye J, Zadunaisky JA, Huang MT, Ferraro T, Conney AH, Grunberger D. Inhibition of tumor promoter-mediated processes in mouse skin and bovine lens by caffeic acid phenethyl ester. *Cancer Res* 1993;53:1255-61.